

**Der Einfluß von Azapropazon,
Azapropazon + Gamaquil
und Azapropazon + Propoxyphen auf Fibrinogen,
Thrombelastogramm, Kapillarresistenz bei Patienten
unter oraler Antikoagulantien-dauertherapie**

Nikolaus Buchheim

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor N. Zöllner

Der Einfluß von Azapropazon, Azapropazon + Gamaquil
und Azapropazon + Propoxyphen auf Fibrinogen, Thromb-
elastogramm, Kapillarresistenz bei Patienten unter oraler
Antikoagulantiendauertherapie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfaßt

und einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt von

Nikolaus Buchheim

aus Feldafing

München 1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichtserstatter: Professor Dr. N. Goossens

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen
Prüfung: 10. 2. 1976



THESE

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Philosophie

Seite

I. Einleitung

1

II. Hauptteil

4

1. Einleitung

4

2. Hauptteil

4

III. Schluss

14

1. Einleitung

14

2. Hauptteil

14

3. Schluss

14

4. Einleitung

14

Meinen Eltern

14

5. Hauptteil

14

6. Schluss

14

7. Einleitung

14

8. Hauptteil

14

9. Schluss

14

10. Einleitung

14

11. Hauptteil

14

12. Schluss

14

IV. Literaturverzeichnis

14

1. Einleitung

14

2. Hauptteil

14

3. Schluss

14

4. Einleitung

14

5. Hauptteil

14

6. Schluss

14

7. Einleitung

14

8. Hauptteil

14

9. Schluss

14

Herrn Professor Dr. N. Goossens danke ich für
die Überlassung des Themas und für die stete
freundliche Beratung bei der Durchführung die-
ser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
A. <u>EINLEITUNG</u>	1
B. <u>EXPERIMENTELLER TEIL</u>	4
I. Versuchsplan	4
II. Versuchsdurchführung	6
C. <u>STATISTISCHER TEIL</u>	11
I. Auswertung der Daten	11
Abweichung vom Versuchsplan	11
a) Ausfälle	11
b) Anamnetische Daten	11
c) Einnahme der Medikation	14
II. Ergebnisse	14
1) Ausfälle	14
2) Blutungsneigungen	15
3) Marcumarreduktion	15
4) Meßwerte	19
5) Nebenwirkungen	37
D. <u>DISKUSSION</u> – Fehlerquellen – Vorschläge zu deren Beseitigung	41
I. Anzahl der Elemente	41
II. Kontrolle der Medikation	42
III. Gegenseitige Beeinflussung der Patienten	42
IV. Überschneidung von Untersuchungsziel und Patientensicherheit	43
E. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	46
F. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	48
G. <u>LEBENSLAUF</u>	50

A. EINLEITUNG

Mit Einführung der Kortikosteroide in die Rheumatherapie schien ein entscheidender Schritt nach vorne getan zu sein. Wie so häufig in der Medizin zeigten sich aber bei verbesserter Beobachtung der Therapieerfolge die mittlerweile bekannten - zum Teil sehr gravierenden - Nebenwirkungen. Viele entwickelten Steroide zeigten zwar einen verstärkten antiinflammatorischen Effekt, gleichzeitig traten jedoch unerwünschte Nebenwirkungen verstärkt hervor.

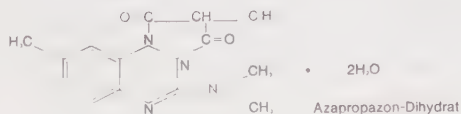
Auf der Suche nach neuen, nicht steroiden antiinflammatorisch wirkenden Pharmaka, vermochten die Neuentwicklungen die Kortikosteroide nur begrenzt zu verdrängen. Das Resultat ist eine Flut von Kombinationen zwischen Kortikoiden, nicht hormoneller Antiinflammatoria und Analgetika. Es wurde jedoch der Nachweis erbracht (6.), daß derartige Kombinationen nur selten Minderungen der Nebenwirkungen bewirken.

Ein neuer Wirkstoff, Azapropazon mit offenbar wenig Nebenwirkungen wird in neuerer Zeit angewendet.

Dieser Wirkstoff, das Azapropazon (Prolixan 300^R) ist ein Derivat des Benzotriazins. Es handelt sich um ein wirksames, nicht steroides Antirheumatikum - Antiphlogistikum.

Azapropazon erwies sich als wirksamste Substanz einer großen Anzahl von Benzotriazin-Derivaten (3 Dimethylamino - 7 - methyl - 1,2 - (n-propylmalonyl - 1,2 - dihydro - 1,2,4 - benzotriazin - dihydrat).

Strukturformel:

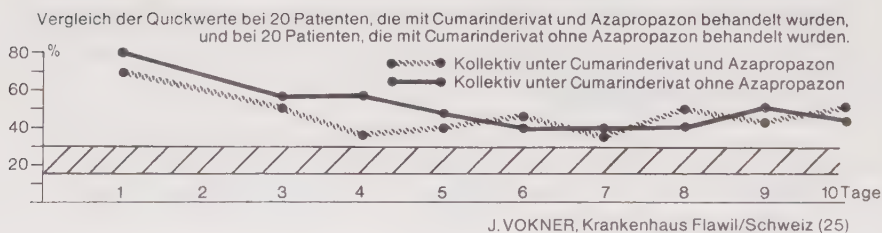


Azapropazon wirkt gegen die Entzündung am Ort der Entstehung durch Stabilisierung von Lysosomen sowie von Albumin und Globulinen (4.). Seine antiinflammatorische Wirkung erfolgt unabhängig vom Hypophysen-Nebennierensystem, das nicht beeinflußt wird (2.).

Im Vergleich mit anderen Wirkstoffen scheint es den gängigsten Antirheumatika, wie z.B. Phenylbutazon oder Flufenaminsäure an Toxität, Pharmakokinetik, Kumulation ebenbürtig oder gar überlegen zu sein.

Von möglichen Nebenwirkungen des Azapropazons wurde auch der Einfluß auf gleichzeitige gerinnungshemmende Therapie untersucht. Kiesewetter (3.), Sausgruber (5.) und Vokner (7.) stellten keine nachteilige Wirkung auf die Blutgerinnung von antikoagulierten Patienten fest.

Der Arbeit Vokners sei die nachfolgende Abbildung entnommen:



Unter Abänderung: Der therapeutische Bereich ist schraffiert dargestellt.

An dieser Studie fällt jedoch auf, daß der "Quickwert" aller antikoagulierten Patienten über dem üblichen therapeutischen Bereich von 15 - 30 % lag. Zudem wurden die Werte offenbar nur 10 Tage lang kontrolliert. Die Aussagekraft einer solchen kurzfristigen Untersuchung bezüglich Nebenwirkungen auf das Blutgerinnungssystem ist u.E. gering und ohne weitere Nachprüfung nicht ausreichend.

Aus diesen Gründen erschien es uns wichtig, einen kontrollierten Blindversuch durchzuführen.

Es sollten die Zusammenhänge zwischen Antikoagulantientherapie mit Phenoprocoumon (Marcumar^R), zusätzlicher Medikation von Azapropazon bzw. Kombinationen mit Azapropazon und wichtigen Gerinnungsparametern geprüft werden.

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen einer größeren Studie, die 14 Gerinnungsparameter (s. S. 5) umfaßte, durchgeführt, wobei wir uns auf die Messung von Fibrinogen, Thrombelastogramm und Kapillarresistenz beschränkten. Außerdem wurde der Blutdruck überwacht.

B. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Versuchsplan

Es wurden vier Versuchsgruppen zu je 12 Patienten getestet mit der Medikation:

1. Gruppe A: Azapropazon
2. Gruppe B: Azapropazon + Gamaquil
3. Gruppe C: Azapropazon + Propoxyphen
4. Gruppe D: Placebo

Als Versuchspersonen dienten Patienten, die mindestens drei Monate lang unter Marcumar Antikoagulantien-Dauertherapie standen.

Die Zuordnung der Patienten zu den Versuchsgruppen erfolgte streng zufällig nach einem vom Biometriker zuvor erstellten Zufalls-Code. Die Patienten traten in der Reihenfolge, in der sie zur Behandlung erschienen, in den Versuch ein und erhielten jeweils die ihnen durch den Zufalls-Code vorherbestimmte Behandlung. ⁺⁾

Zusätzliche Nebenmedikation

Pyrazol-Derivate, Antikoagulantien (außer Marcumar) oder auch Regelan, d.h. alle übrigen die Antikoagulantientherapie beeinflussenden Medikamente, waren nicht zugelassen. Nebenmedikationen, wie z.B. Herzkräftigungsmittel (Digitalis oder andere Glykoside) sind zur zugelassen, wenn sie regelmäßig eingenommen werden. Dies gilt auch für eine Reihe anderer Medikamente, wie Vitamine (außer Vitamin K1), deren Einfluß auf die Antikoagulantientherapie vielleicht nicht eindeutig bekannt ist. Die Nebenmedikation wurde in den Versuchsprotokollen dokumentiert.

⁺⁾ Die Abpackung der Testmedikation nach dem Zufalls-Code erfolgte bei der Firma Siegfried & Co., Zofingen, der wir für die Zurverfügungstellung der Präparate danken.

Gemessen wurden die folgenden Variablen:

- (1) Thromboplastinzeit
- (2) Partielle Thromboplastinzeit
- (3) Thrombinzeit
- (4) Rekalkifizierungszeit
- (5) Fibrinogen
- (6) Thrombocytenzahlen
- (7) Plättchen-Agglutinationstest
- (8) Plättchen-Adhäsions-Index
- (9) Saugglockentest (Unterarm, Oberarm, Hals)
- (10) Urinsediment (Ery)
- (11) Spontanfibrinolyse
- (12) Papierfibrinolyse
- (13) Thrombelastogramm (Reaktionszeit)
- (14) Thrombelastogramm (max. Amplitude)
- (15) Blutdruck systolisch, diastolisch

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit den Parametern 5, 9, 10, 13, 14 und 15.

Die Prüfer erhielten die Test-Medikation in Behältern, auf denen eine fortlaufende Nummer vermerkt wurde. Die verschiedenen Testmedikationen waren z.T. äußerlich unterscheidbar, der Versuch war dadurch leider nicht doppelblind.

Für jeden Patienten-Versuch waren 6 Wochen vorgesehen mit insgesamt 4 Meßzeitpunkten:

- (1) Vor Medikationsbeginn (Vorperiode)
- (2) 2 Wochen nach Medikationsbeginn
- (3) 4 Wochen nach Medikationsbeginn
- (4) 6 Wochen nach Medikationsbeginn (Auslassversuch)

Die Testmedikation wurde demnach in den ersten vier Wochen des Versuchs gegeben.

Dosierungsschema

Viermal täglich 1 Dragee der jeweiligen Substanz bzw. Substanz-Kombination:

morgens	1 Dragee
mittags	1 Dragee
abends	2 Dragees

1 Dragee entspricht einer Einzeldosis von 300 mg Azapropazon, bzw. 200 mg Azapropazon + 200 mg Gamaquil, bzw. 200 mg Azapropazon + 40 mg Propoxyphen.

Aufschrift auf dem Medikamenten-Behälter

Jeder Patient erhält 120 Dragees in einer Flasche mit dem Etikett z.B.:

Patient Nr. 5

morgens	1 Dragee
mittags	1 Dragee
abends	2 Dragees

II. Versuchsdurchführung

Meßmethoden und Material

Die Blutabnahmen wurden immer vom selben Untersucher mit 20 ml Plastik-spritzen blasenfrei aus der Cubitalvene vorgenommen. Die Patienten fanden sich dazu jeweils zur gleichen Tageszeit in der Klinik ein. Das Blut wurde sofort nach Abnahme bei 3.000 U/min fünf Minuten zentrifugiert. Im Citrat-plasma (1 : 5) wurden Fibrinogen und Thrombelastogramm bestimmt.

Außerdem wurde der Saugglockentest durchgeführt und Urinsediment und systolischer und diastolischer Blutdruck überwacht.

1. Fibrinogen (Gravimetrische Bestimmung nach Gram)

Prinzip: Die durch Natriumcitrat im Venenblut gebundenen Calcium-Ionen werden durch Zugabe durch CaCl_2 wieder ersetzt, womit der normale Gerinnungsablauf wieder ausgelöst wird. Nach erfolgter Bildung des Fibringerinnsels wird dieses gravimetrisch gemessen, wobei die ermittelte Fibrinmenge dem Gehalt an Fibrinogen entspricht.

Reagenzien: Calciumchloridlösung m/20

Ausführung der Methode: CaCl_2 Lösung wird im Wasserbad bei 37° 15 Minuten vorgewärmt. Lösung stets verschlossen halten, da hygroscopisch. Das Citratblut wird 5 Minuten bei 3.000 Touren zentrifugiert und das überstehende Plasma abgesogen. 5 ml Plasma werden in einem Reagenzglas bei 37° 15 Minuten im Wasserbad vorgewärmt. Anschließend gibt man von der vorgewärmten CaCl_2 Lösung genau 5 ml dazu, mischt es zweimal durch Kippen ohne Schaumbildung, stellt einen Glasstab hinein und gibt es wieder ins Wasserbad zurück. Nach 2 Minuten beginnt man, das sich bildende Fibrin vorsichtig auf den Glasstab zu wickeln, so lange, bis die Fibrinbildung abgeschlossen ist. Nach 30 Minuten nochmals kontrollieren und das sich evtl. nach gebildete Fibrin aufwickeln. Um die übrigen Plasmaanteile zu entfernen, wird der Glasstab anschließend zweimal für 5 Minuten und einmal für je 10 Minuten in Reagenzgläser mit frischem Aqua dest gestellt.

Danach zwecks Austrocknung für 10 Minuten in Aceton pro analysi (Merck), anschließend kurz in Äther (äußerlich) tauchen und dann in einem beschrifteten Uhrschildchen für 24 Std. im Brutschrank bei 100° trocknen.

Bevor man den Glasstab in das 3. Reagenzglas mit Aqua dest stellt, wird das am Glasstab aufgewickelte Fibringerinnsel auf ca. 1/2 cm zusammengeschoben.

Die getrocknete Fibrinmenge wird auf der Analysenwaage in mg bestimmt.

2. Thrombelastogramm (Methode nach Hartert) (1.)

Prinzip: In einer Küvette wird Citratblut mit Paraffin überschichtet. In diese um die Hochachse zum Pendeln gebrachte Küvette ragt ein torsionselastisch aufgehängter Stift. Die langsam entstehende Verbindung des Stiftes mit der Küvettenwand durch kohärente Fibrinmoleküle bringt eine Torsion des Stiftes zustande, die photokymographisch registriert wird. Die Registrierung liefert das Thrombelastogramm: Zu Beginn wird bis zum Ende der Reaktionszeit r eine gerade Linie aufgezeichnet, die sich bei Einsetzen der Gerinnung nach oben und unten symmetrisch zu einer Hüllkurve auffächert, bis ein Maximum erreicht ist. Dabei liefert die Steilheit der Anstiege ein Maß für die Gerinnungsgeschwindigkeit und die Maximalamplitude ein Maß für die maximale Thrombuselastizität.

Reagenzien: 1,29 % isotone Calciumchloridlösung
Paraffinöl

Ausführung der
Methode:

Man bringt mit einer evtl. siliconierten Pipette genau 0,30 ccm Zitratplasma in die im TE graphen eingesetzte und mindestens 5 Minuten vorgewärmte Küvette und setzt genau 0,06 ccm Calciumchloridlösung durch Einspritzen mit einer Tuberkulinspritze zu. Man stoppt den Augenblick des Einspritzens mit der Uhr ab; auf den Zeitpunkt des Rekalzifizierens des Zitratplasmas bezieht man alle Zeitangaben der Messung.

Nun senkt man den Schwingstift in das Plasma ein, gibt Paraffinöl bis zum Überlaufen auf die Plasmaoberfläche und stellt den entsprechenden Sichtzeiger auf den zugehörigen Kurvenausgangspunkt auf der Skala. Danach verläuft die Registrierung der TE graphischen Kurve automatisch ohne weitere Beaufsichtigung.

Reaktionszeit ,r, und Maximalamplitude ,m, werden in mm aus dem TEG abgemessen. Wobei für die Reaktionszeit die Papiergeschwindigkeit von 2 mm/Min zu berücksichtigen ist. Es ergeben sich dann r in min und m in mm.

3. Blutdruck (Bestimmung nach Riva Rocci)

Auf die Methode braucht nicht eingegangen zu werden.

4. Saugglockentest

Zur Bestimmung der Kapillarresistenz stand der sog. Saugglockentest zur Verfügung. Beurteilt wird dabei die Anzahl der Petechien, die in einer Minute bei konstantem Unterdruck von ca. 200 mm HG in dem untersuchten Hautareal (ca. 2 cm²) erscheinen.

5. Urinsediment

- Prinzip:** Aus dem Harnsediment werden die Erythrozyten pro Gesichtskreis bestimmt.
- Durchführung:** 12 ml Harn werden bei 1.500 U/min 5 Minuten zentrifugiert. Dann werden 11,5 ml dekantiert. Der Schleudersatz resuspendiert sich gänzlich unter vorsichtigem Schütteln.
- Von der Lösung gibt man einen Tropfen auf einen sauberen Objektträger und deckt mit einem Deckgläschen ab. Im Mikroskop werden bei niedriger Kondensorstellung zunächst mit der schwachen Vergrößerung geformte Elemente gesucht und diese mit der nächst stärkeren Vergrößerung (40 : 1) genauer identifiziert. Die Erythrozyten in einem Gesichtsfeld werden gezählt. Drei Gesichtsfelder sind pro Präparat zu durchmustern.

C. STATISTISCHER TEIL ⁺⁾

I. Auswertung der Daten

Abweichungen vom Versuchsplan

a) Ausfälle

Einige Patienten sind vorzeitig aus dem Versuch ausgeschieden. Da das vorzeitige Ausscheiden in einigen Fällen mit dem Versuchsziel kollidierte, sind die Ausfälle in einer separaten Liste detailliert aufgeführt (Tabelle I). Aus den Ausfällen selber sind die Rückschlüsse über den Einfluß der Testmedikation zu entnehmen. Allerdings ist auch zugleich eine gewisse Verfälschung der späteren Datenanalyse zu erwarten, da die Ausfälle z.T. gerade in Folge einer Blutungsneigung auftraten, bzw. da Patienten als "Ausfälle" betrachtet wurden, die ihre Testmedikation nicht wie vorgeschrieben genommen hatten.

b) Anamnestische Angaben

Eine Übersicht über die anamnestischen Daten Geschlecht, Alter und Gewicht, sowie die zu Versuchsbeginn wöchentlich verabreichte Marcumar-Dosis gibt Tabelle II. Man erkennt, daß die vier Versuchsgruppen recht gut vergleichbar sind.

⁺⁾ Für die statistische Auswertung der Studie danken wir Herrn Dr. Volker W. Rahlfs, Institut für Datenanalyse und Versuchsplanung, München.

Tabelle I

AUSFÄLLE MIT BEGRÜNDUNG

Gruppe	Anzahl der Patienten	Ausfälle in den ersten 14 Tagen Nr.	Begründung	Ausfälle nach 2 Wochen	Begründung
Prolixan	10	27	Abbruch nach 3 Tagen Kopfweh, appetitlos		
		32	Abbruch nach 12 Tagen Konaktion, Blutungen		
Prolixan + Gamaquil-Kombination	12	3	Abbruch nach 5 Tagen Unwohl, Gliederschm.		
		8	Ausfall wg. Operation		
		19	Abbruch nach 1 Tag Magenbeschwerden		
Prolixan Propoxyphen-Kombinat.	12	4	Abbruch nach 5 Tagen Magenbeschw., Schwind.	28	Abbruch nach 19 Tagen schwerste Hämatoeme, Blutg.
		6	nur Hälfte Tabl. eingen.	31	Abbruch nach 14 Tagen Magenschmerzen, Brechen,
		37	Abbruch nach 14 Tagen Ulcus	41	nach 24 Tagen selbst Marcumar abgesetzt
Placebo	8	-	-	-	-
Gesamt	42	8		3	

Tabelle II

VERTEILUNG VON GESCHLECHT, ALTER, GEWICHT UND
WÖCHENTLICHER MARCUMAR - DOSIS ZU VERSUCHSBEGINN

Behandlung	Anz. der Pat.	Geschlecht		Alter		Gewicht (kg)		wöchentliche Marcumar-Dosis (Tabl.)				
		männl.	weibl.	Mittelwert	Streubr.	Mittelwert	Streubr.	1-2	3-4	5-6	7-9	über 9
Prolixan	8	8	0	60.63	45-79	73.38	65-87	0	1	6	1	0
Prolixan + Gamaquil Kombinat.	9	9	0	61.89	53-70	74.28	47-99	0	1	4	4	0
Prolixan + Propoxyphen Kombinat.	9	9	0	63.78	56-71	76.56	68-92	1	2	6	0	0
Placebo	8	8	0	56.88	28-71	78.69	65-97	0	4	3	0	1

c) Einnahme der Medikation

In einigen Fällen wurden Verstöße gegen die Einnahme der Test-medikation beobachtet. Diese Patienten sind mit Begründung für die Abweichung in der Tabelle I aufgeführt und - sofern sie schon in den ersten zwei Wochen ausfielen - dann von der weiteren Auswertung ausgeschlossen worden.

In einigen weiteren Fällen gab es weniger gravierende Abweichungen bezüglich der Test-Medikation. Bedenklich für die Interpretation der quantitativen Blut-Variablen sind jedoch Unregelmäßigkeiten in der Marcumar-Medikation. Verschiebungen der Gerinnungsparameter mußten, um die Patientenwerte im therapeutischen Bereich konstant zu halten, sofort durch Marcumar-Umdosierungen kompensiert werden.

II. Ergebnisse

Der Effekt der Test - Medikation ist vor allem an vier Kriterien zu beobachten:

- (1) Ausfälle der Patienten während des Versuchs infolge von Blutungen
- (2) Patienten mit beobachteter Blutungsneigung
- (3) Reduzierung der Marcumar-Therapie (bzw. Testmedikation)
- (4) Veränderung der Meßwerte

Die Patienten, die schon in den ersten 14 Tagen ausfielen, werden lediglich in der Übersicht über die Ausfälle bzw. bei der Übersicht über Blutungsneigung erfaßt.

1. Ausfälle in Folge von Blutungen

Eine Übersicht über die Abbrüche ist in Tabelle I gegeben. Bemerkenswerterweise hat es in der Placebo-Gruppe keinen Abbruch gegeben.

In der Prolixan-Gruppe waren es 2 Fälle, in der Prolixan-Gamagquil-Gruppe 3 und in der Prolixan-Propoxyphen-Gruppe 3 Fälle, die in den ersten 14 Tagen ausfielen; in der Prolixan-Propoxyphen-Gruppe fielen danach noch 3 Patienten aus. Die Abbrüche hängen jedoch nur zum Teil mit Blutungen zusammen und ein Unterschied zur Placebo-Gruppe im statistischen Sinn ist nicht festzustellen. Dafür sind die Gesamt-Häufigkeiten zu gering.

2. Blutungsneigung

Ereignisse des Versuchs, die mit einer Blutungsneigung zusammenhängen, sind in einer gesonderten Übersicht dargestellt (Tabelle III). Als Blutungsneigung bewerteten wir spontanes Nasenbluten, blutigen Stuhl, stark verzögerte Gerinnung bei Kleinstverletzungen, leichte, mittlere und schwere Mikrohämaturien.

Leichte Mikrohämaturien, d.h. bis zu 5 Erythrozyten pro Gesichtsfeld wurden in dieser Arbeit nicht als Folge der Testmedikation angesehen, weil bei Dauerantikoagulantientherapie auch ohne Nebenmedikation solche häufig beobachtet werden.

3. Marcumar-Reduktion

Zur Übersicht wurde die Häufigkeit der Patienten ermittelt, bei denen in den ersten vier Wochen während der Zusatzmedikation die Marcumar-Dosis reduziert werden mußte (Tabelle IV).

Obwohl sich auch hier der Eindruck aufdrängt, daß sich an Hand der Häufigkeiten die Behandlungsgruppen von der Placebo-Gruppe unterscheiden, verfehlt ein statistischer Test knapp die konventionelle 5 % Schranke ($0.10 \geq P \geq 0.05$; Fishers genaue Wahrscheinlichkeit).

Der Unterschied zwischen den 4 Gruppen A, B, C, D wurde auf statistische Signifikanz überprüft. Es ergibt sich ein Wert für die Wahrscheinlichkeit zwischen dem 5- und 10 % - Niveau. Das bedeutet, ein solches Ergebnis würde in 5 bis 10 von 100 Fällen zufällig entstehen.

Tabelle III

BLUTUNGSNEIGUNGEN

Gruppe	Anzahl der Patienten	Tabl. Nr.	Blutungen
Prolixan	10	20 32	In der 2. Medikationsper. mehrmals Nasenbluten Blutungen in Nase und Stuhl in der 1. Medikationsper.
Prolixan + Gamaquil- kombinat.	12	14 35	Massives Nasenbluten in der Nachperiode mittlere Mikrohämaturie
Prolixan + Propoxyphen- kombinat.		6 39 9 30 41 28	Massives Nasenbluten in der 2. Medikationsper. Blutungen b. Rasieren, nicht verteilt i.d. 1. Medikationsper. mittlere Mikrohämaturie mittlere Mikrohämaturie leichte Mikrohämaturie schwere Mikrohämaturie
Placebo	8	-	-

Tabelle IV

MARCUMAR - REDUKTION			
Behandlung	Anzahl d. Patienten (ohne Ausfälle in den ersten 14 Tagen)	Patienten mit Reduktion	Tabl. Nr.
A	8	2	1, 26
B	9	4	7, 24, 33, 36
C	9	4	9, 12, 28, 30
D	8	0	

Zusammenfassung der Ergebnisse 1 - 3

1. Auch die Übersicht über alle klinisch beobachteten Gerinnungsergebnisse in Tabelle V ist verfälscht, da Ausfälle nicht weiter ausgewertet werden konnten. Dies gilt vor allem für die Marcumarreduktion, d.h. die Anzahl der Marcumarreduzierten darf nicht mit der Anzahl aller in den Versuch eingegangenen Patienten relativiert werden.
2. Alle Patienten sind in der Übersicht (Tabelle V) nur einmal aufgeführt. Ein Patient, der z.B. wegen Blutungen ausfiel, ist nur als Ausfall angegeben und wird nicht mehr unter Blutungsneigung und Marcumarreduktion erwähnt. Daraus erklären sich die Unterschiede zwischen den Einzelergebnissen 1- 3 und der Tabelle V.
3. Die Tabelle V zeigt deutlicher als die Einzeltabellen I, III u. IV, daß sich die Behandlungsgruppen A, B. und C überzufällig von der Placebogruppe unterscheiden.

4. Meßwerte

Für Daten mit genügendem Informationsgehalt wurden Mittelwerte berechnet. Ferner wurde mittels Kovarianzanalyse getestet, ob sich die vier Versuchsgruppen voneinander unterscheiden, wobei etwaige Unterschiede bezüglich der Ausgangslage durch Einbezug der Werte dieses Zeitpunktes als Kovariate ausgeglichen wurden. Bei einem ersten Analysengang wurden noch einige Ausreißer durch graphische Analyse identifiziert. Diese wurden für den zweiten Analysengang - ebenfalls wie die gelegentlich fehlenden Werte - durch den im 1. Rechengang ermittelten "vorhergesagten Wert" ersetzt.

Eine Übersicht über die Wertkorrekturen gibt Tabelle VI.

Mittelwerte der (ausreißerkorrigierten)Variablen findet man in Tabelle VI; die zugehörigen graphischen Darstellungen in Abbildg. 1 - 5.

Zusammenfassung der Gerinnungsereignisse

Die Ergebnisse 1 - 3, Ausfälle in Folge von Blutungen, Blutungsneigungen und Marcumarreduktion sind in der Graphik 1 - Gerinnungsereignisse – noch einmal in Übersicht zusammengefasst.

A	Prolisan	Tab.Nr.	Anzahl d. Patienten = 10	1 11 15 17 20 23 26 27 29 32 32 20 1 26 A O ▽ ▽
B	Prolisan Gamaquil	Tab.Nr.	Anzahl d. Patienten = 12	3 5 7 8 13 14 19 22 24 33 35 36 14 7 24 33 36 O ▽ ▽ ▽ ▽
C	Prolisan Propoxyphen	Tab.Nr.	Anzahl d. Patienten = 12	4 6 9 12 16 21 28 30 31 37 39 41 28 6 9 30 39 12 A O O O O ▽
D	Placebo	Tab.Nr.	Anzahl d. Patienten = 8	2 10 18 25 34 38 40 42

Δ = Ausfall in Folge von Blutungen ∇ = Blutungsneigung ∇ = Marcumarreduktion

Tabelle VI

WERTKORREKTUREN

Test-Nr.	Gruppe	Fehlende Werte Ausreißer				Ausreißerkorrektur nach 2. Analyse			
		Z. 1	Z. 2	Z. 3	Z. 4	Z. 1	Z. 2	Z. 3	Z. 4
5	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	1	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
13	1	0	0	1	0	0	0	1	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	2	0	1	0	0	0	3	1
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
14	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	2	0	1	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
15 a	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	1	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
15 b	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	1	0	0	0	1	0
	4	3	1	1	2	0	0	0	0

Tabelle VII

MITTELWERTE DER 4 BEHANDLUNGSGRUPPEN NACH ZEIT-
PUNKT UND VARIABLE AUFGESCHLÜSSEL

Test	Beh. Gr.	Anz. der Pat.	Zeitpunkt			
			1	2	3	4
5.) Fibrinogen (mg)	1	8	14,94	14,64	14,66	16,03
	2	9	16,30	14,38	13,82	15,99
	3	9	15,31	15,38	15,69	17,92
	4	8	16,60	14,31	14,50	14,20
13.) Thrombelastogramm (Reaktionszeit r, min)	1	8	23,56	85,94	51,50	32,31
	2	9	22,33	31,56	29,06	22,89
	3	9	19,72	61,17	70,81	26,17
	4	8	27,69	57,81	21,88	25,13
14.) Thrombelastogramm (maximale Amplitude, ma, mm)	1	8	43,31	30,44	29,94	52,13
	2	9	44,78	38,94	41,17	56,56
	3	9	52,61	25,50	31,25	61,00
	4	8	44,31	39,50	50,50	48,15
15.) Blutdruck systolisch (RR)	1	8	141,56	157,19	145,63	144,06
	2	9	146,11	151,39	157,22	142,22
	3	9	145,28	147,50	152,19	137,22
	4	8	153,44	148,75	150,31	143,13
15.) Blutdruck diastolisch (RR)	1	8	84,38	85,00	85,63	85,63
	2	9	85,56	88,61	89,17	85,28
	3	9	86,39	85,56	86,66	84,72
	4	8	89,06	83,75	90,31	85,00

Beh.-Gr. 1 = Prolixan Beh.-Gr. 2 = Prolixan + Gamaquil-Kombination Beh.-Gr. 3 = Prolixan+Propoxyphen-Komb. Beh.-Gr. 4 = Placebo

Fibrinogen (mg)

Abbildung 1

Mittelwerte der vier Behandlungsgruppen
zu den vier verschiedenen Zeitpunkten

5. Fibrinogen (mg)

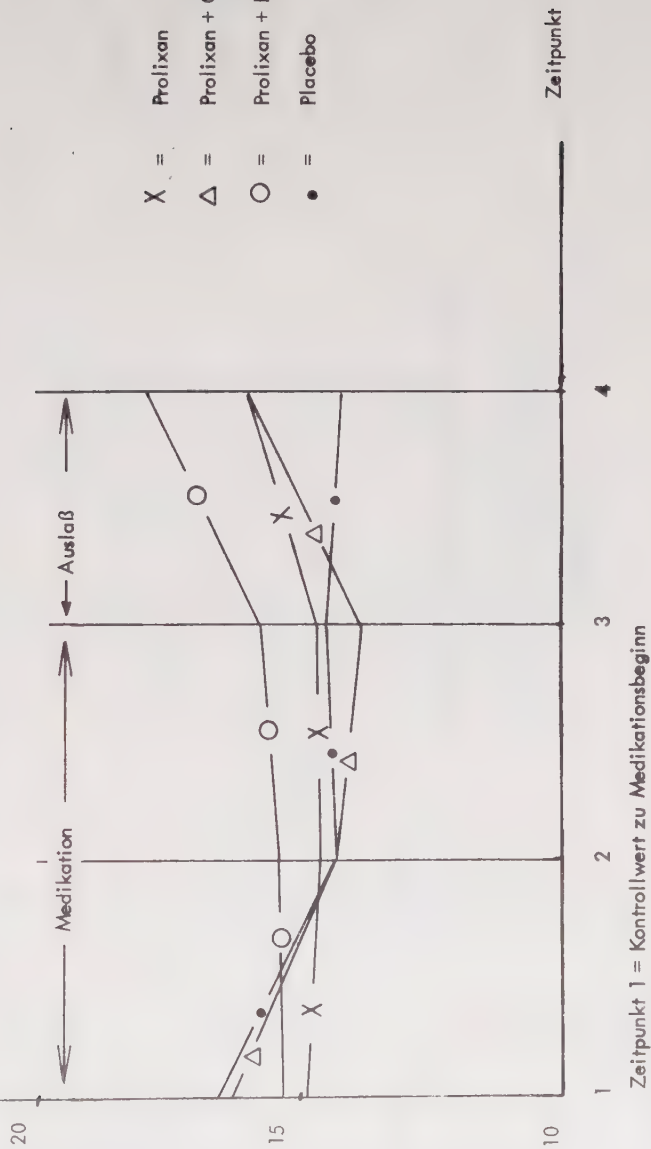


Abbildung 2

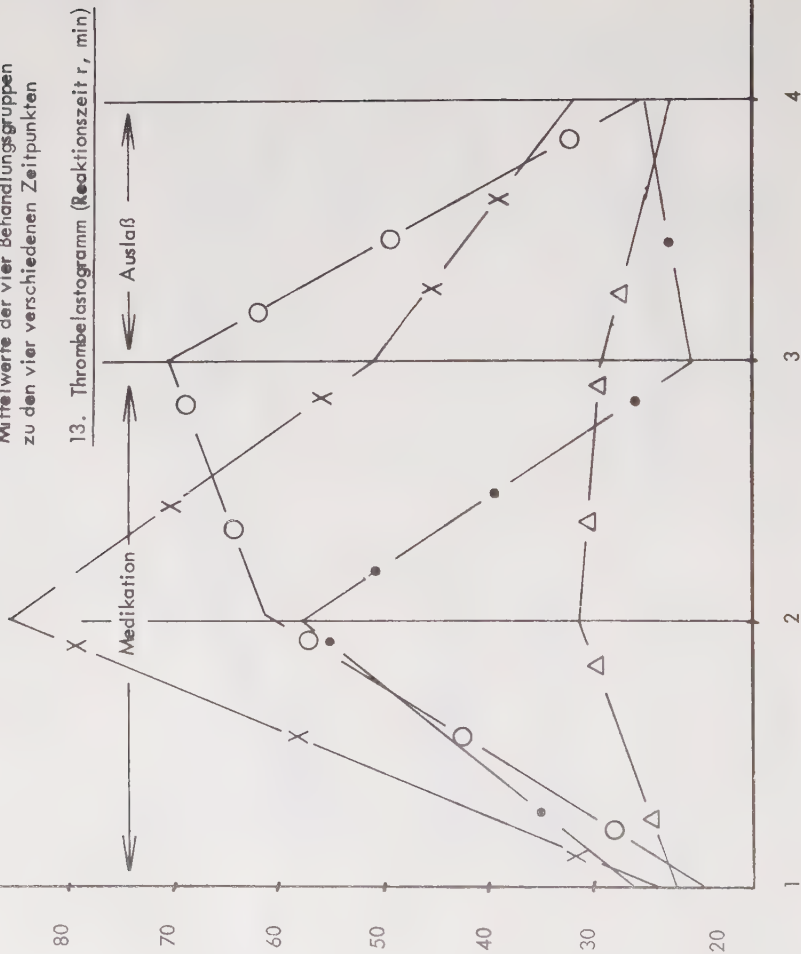
Mittelwerte der vier Behandlungsgruppen zu den vier verschiedenen Zeitpunkten

13. Thrombelastogramm (Reaktionszeit r, min)

Reaktionszeit (min)

Zeitpunkt

- X = Prolixan
- Δ = Prolixan + Gamaquil
- = Prolixan + Propoxyphen
- = Placebo

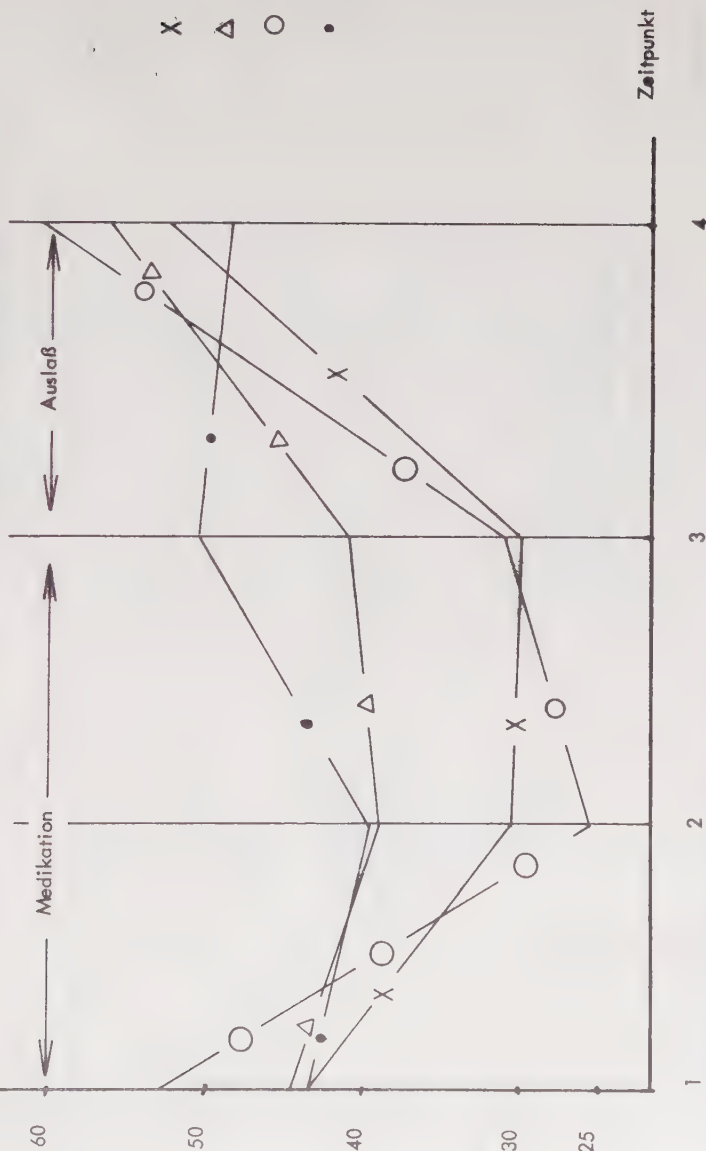


max. Amplitude (mm)

Abbildung 3

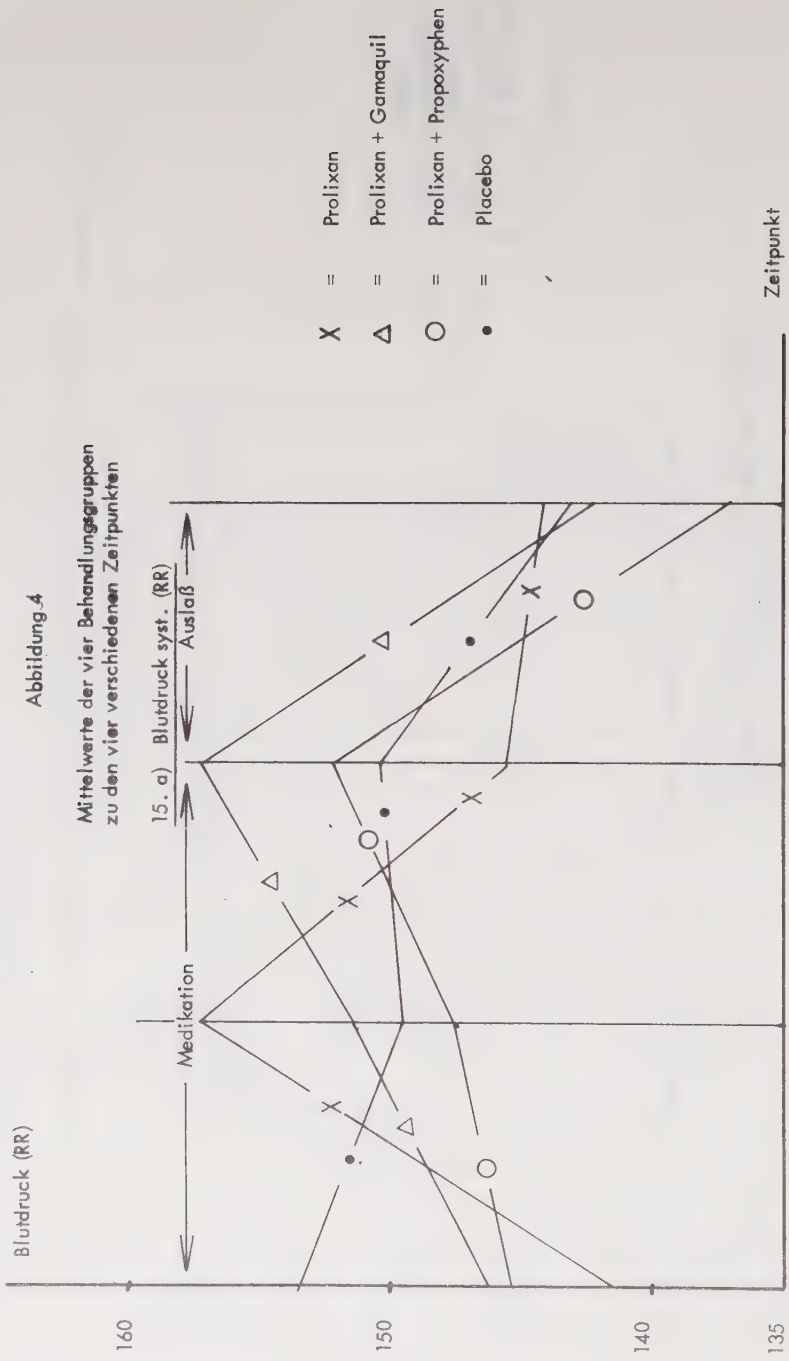
Mittelwerte der vier Behandlungsgruppen
zu den vier verschiedenen Zeitpunkten

14. Thrombelastogramm (maximale Amplitude ma, mm)



Zeitpunkt 1 = Kontrollwert zu Medikationsbeginn

Abbildung 4

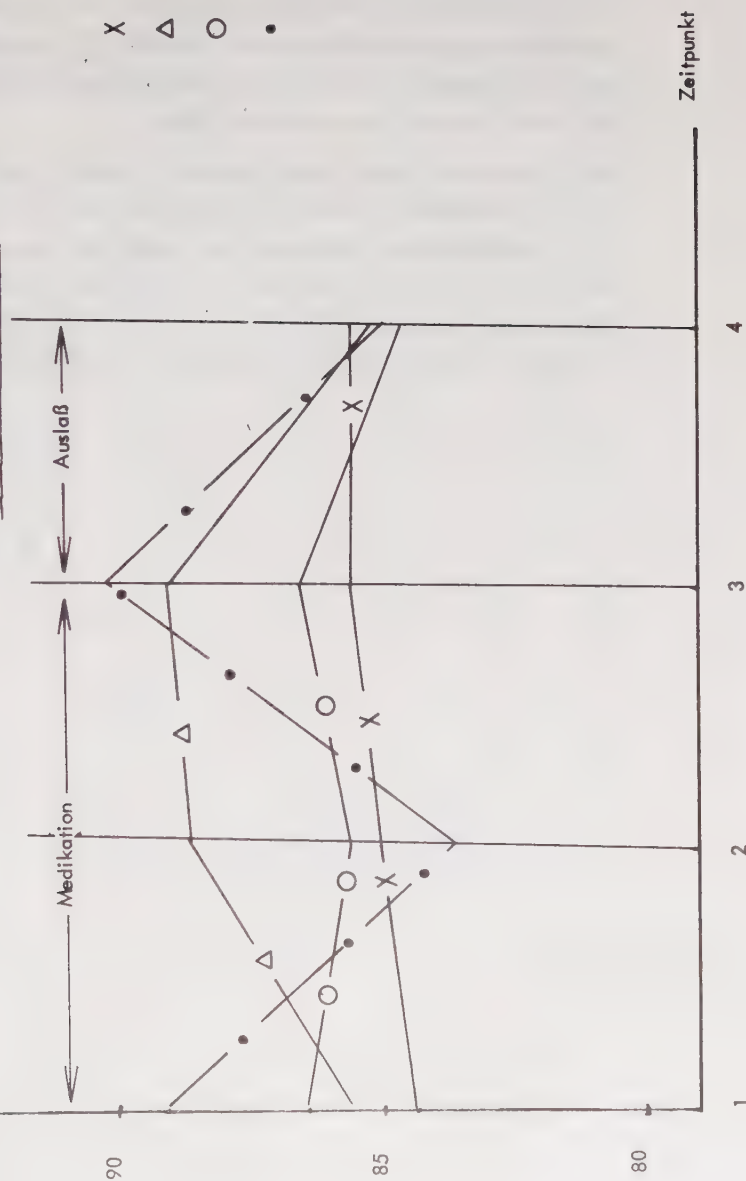


Blutdruck (RR)

Abbildung 5

Mittelwerte der vier Behandlungsgruppen
zu den vier verschiedenen Zeitpunkten

15. b) Blutdruck diast. (RR)



Nach den Meßwerten besteht ein Hinweis auf einen Unterschied der Reaktionszeit des Thrombelastogramms zum Zeitpunkt 3 zwischen der Placebo- und der Prolixangruppe.

Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen wie auch Unterschiede in den anderen Variablen konnten statistisch nicht gesichert werden. Dies mag aber natürlich an der großen Fehlerbreite der Messungen bzw. an der geringen Zahl von Patienten liegen.

Die Ergebnisse aus Test-Nr. 9 und 10 wurden in Form einer Häufigkeitstabelle zusammengefaßt (Tabelle VIII - XI); die dazugehörigen Abbildungen 6 - 9 schließen sich an. Die Unterschiede bewegen sich augenscheinlich alle im Bereich des Zufalls, wobei aber zu berücksichtigen ist, daß bei derart kleinen Patientenzahlen selbst größere Unterschiede zwischen den Häufigkeiten noch als statistisch unauffällig bezeichnet werden müssen.

Tabelle VIII

SAUGGLOCKENTEST, Nr. 9										
Unterarm										
Gruppe	Anz. der Pat.	Zeitpunkt								
		1		2		3		4		
		ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	
Prolixan	8	3	5	1	7	3	5	3		5
Prolixan+ Gamaquil- Kombinat.	9	3	6	1	8	2	7	1		8
Prolixan+ Propoxyph.- Kombinat.	9	7	2	3	6	0	9	3		6
Placebo	8	3	5	4	4	2	6	2		6

Tabelle IX

SAUGGLOCKENTEST, Nr. 9 Oberarm										
Gruppe	Anz. der Pat.	Zeitpunkt								
		1		2		3		4		
		ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	
Prolixan	8	6	2	3	5	5	3	4	4	
Prolixan+ Gamaquil- Kombinat.	9	4	5	4	5	2	7	4	5	
Prolixan+ Propoxyphen- Kombinat.	9	7	2	5	4	6	3	4	5	
Placebo	8	5	3	2	6	5	3	5	3	

Tabelle X

SAUGGLOCKENTEST, Nr. 9 Hals										
Gruppe	Anz. der Pat.	Zeitpunkt								
		1		2		3		4		
		ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	
Prolixan	8	7	1	7	1	8	0	8	0	
Prolixan+ Gamaquil- Kombinat.	9	7	2	6	3	6	3	6	3	
Prolixan+ Propoxyphen- Kombinat.	9	7	2	8	1	6	3	5	4	
Placebo	8	5	3	5	3	7	1	3	5	

Tabelle XI

URINSEDIMENT (ERY) TEST-NR. 10										
Gruppe	Anz. der Pat.	Zeitpunkt								
		1		2		3		4		
		pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.	
Prolixan	8	2	6	3	5	1	7	1	7	
Prolixan+ Gamaquil- Kombinat.	9	4	5	2	7	2	7	1	8	
Prolixan+ Propoxyphen- Kombinat.	9	3	6	5	4	3	6	2	7	
Placebo	8	3	5	3	5	1	7	0	8	

Patienten, die in mindestens zwei der Untersuchungen einen positiven Befund hatten, wurden als positiv gewertet.

Abbildung 8

Mittelwerte der vier Behandlungsgruppen zu den vier verschiedenen Zeitpunkten

9. Saugglockentest, Petechienzahl (pos.-%) Unterarm

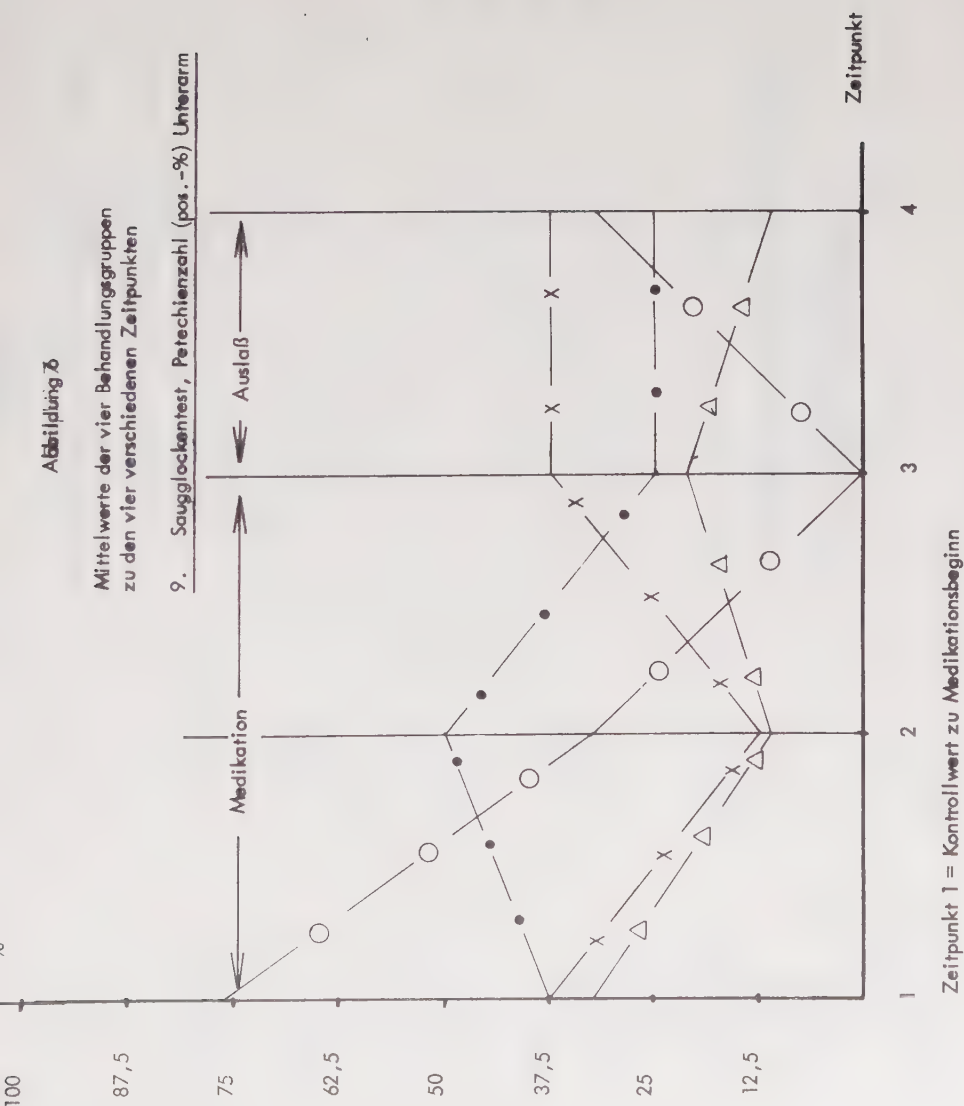
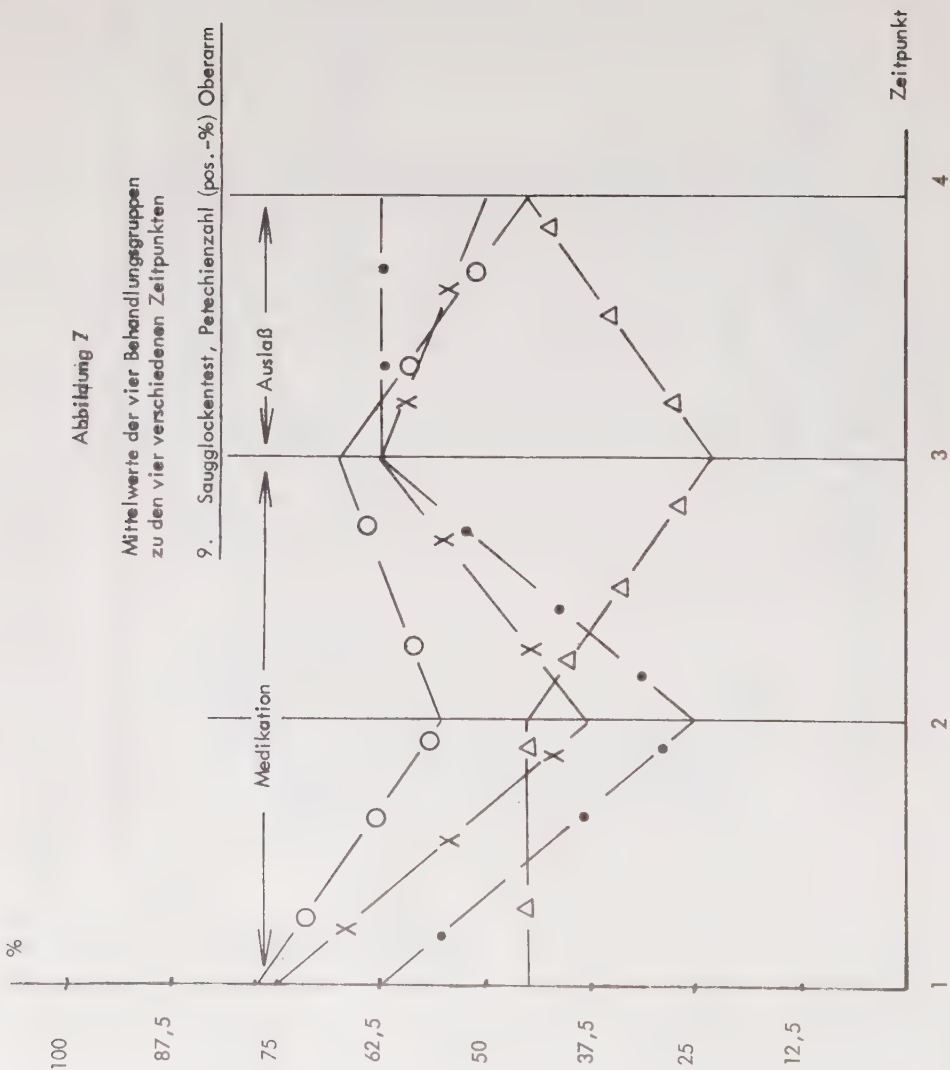


Abbildung 7

Mittelwerte der vier Behandlungsgruppen zu den vier verschiedenen Zeitpunkten

9. Sauglockentest, Petechienzahl (pos.-%) Oberarm



Zeitpunkt 1 = Kontrollwert zu Medikationsbeginn

Abbildung 8

Mittelwerte der vier Behandlungsgruppen
zu den vier verschiedenen Zeitpunkten

9. Sauglockentest, Petechienzahl (pos.-%) Hals

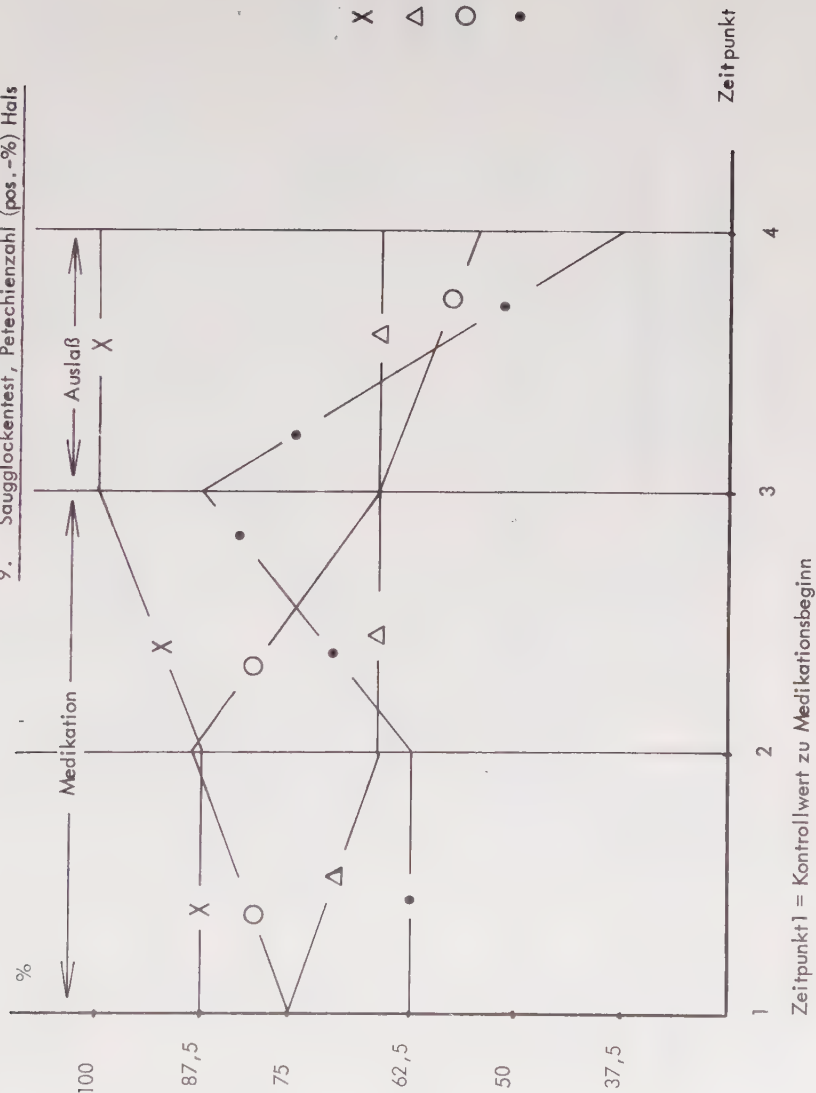
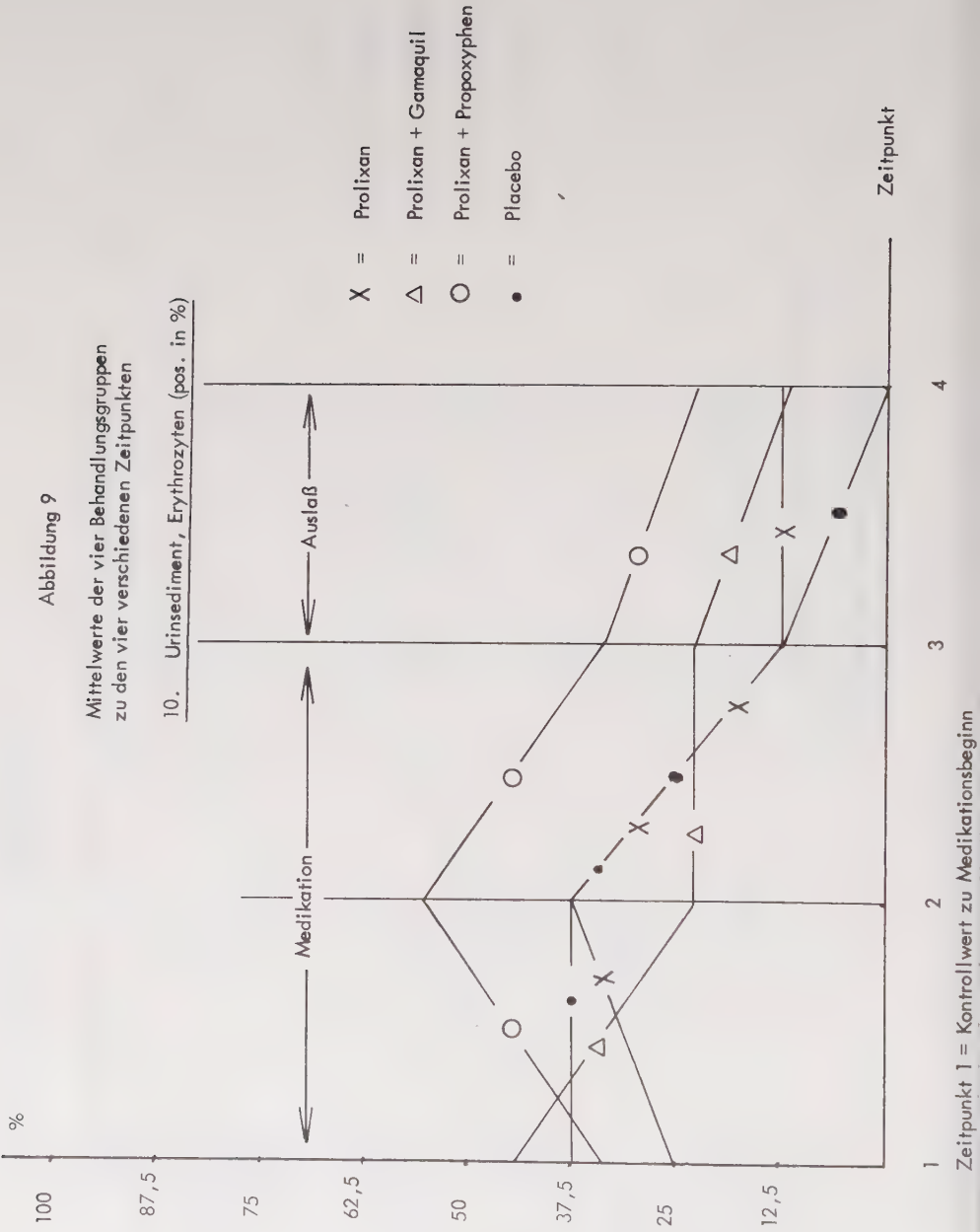


Abbildung 9

Mittelwerte der vier Behandlungsgruppen
zu den verschiedenen Zeitpunkten

10. Urinsediment, Erythrozyten (pos. in %)



Zeitpunkt 1 = Kontrollwert zu Medikationsbeginn

Die Ergebnisse sämtlicher Tests wurden übersichtlich in Tabelle XII dargestellt. Unterschiede zwischen den Gruppen werden als Kontraste bezeichnet und in der üblichen Weise – falls signifikant – durch Sterne charakterisiert. Die F-Werte bezeichnen den Global-Test auf Unterschiede zwischen den Gruppen. Die sechs Einzelvergleiche wurden mittels Dunns multiplen Vergleich (Bonferroni T-Statistik) auf statistisch bedeutsamen Unterschied getestet.

F-Wert ist ein berechneter Wert für Gruppenunterschiede. Je größer der F-Wert ist, umso weniger zufällig sind diese Unterschiede.

5. Nebenwirkungen der Testmedikation (mit Ausnahme von Blutungen)

Die Nebenwirkungen der Testmedikation, die nicht die Blutungen betreffen, sind in Tabelle XIII aufgelistet. Auffällig ist die höhere Zahl der Patienten in den drei Gruppen mit der Test-Medikation; jedoch ist der Unterschied wegen der geringen Gesamtzahl der Patienten statistisch kaum abzusichern.

Zusammenfassung aller Ergebnisse

Obwohl die Meßwerte kaum Hinweise auf signifikante Unterschiede zwischen Medikationsgruppen und der Placebogruppe geben, müssen die klinischen Symptome der Ergebnisse 1 – 3 (Ausfälle in Folge von Blutungen, Blutungsneigungen, Marcumarreduktion) bei der Therapie mit Azapropazonpräparaten berücksichtigt werden. Diese klinischen Symptome finden durch die Meßwerte der hier behandelten Parameter keine ausreichende Erklärung. Von einem anderen Untersucher unserer Studie wurde jedoch eine signifikante Verstärkung der Marcumarwirkung anhand der Thromboplastinzeit (Quickwerte) gefunden. Dieses Ergebnis ist demnach für die klinischen Symptome, d.h. Gerinnungsereignisse (Tab. V) verantwortlich.

Tabelle XII

GRUPPENUNTERSCHIEDE - F-WERTE

Test	Zeitpunkt		
	2	3	4
5) <u>Fibrinogen</u>			
F-Wert	1.58	1.69	2.31
Kontraste: 1/2	1.33	1.76	1.12
1/3	-0.90	-0.47	-1.60
1/4	0.56	1.86	4.75
2/3	-2.23	-2.33	-2.72
2/4	-0.77	-0.48	2.03
3/4	1.46	1.29	3.15
13) <u>Thrombelastogramm, r</u>			
F-Wert	2.07	3.30 ⁺	0.56
Kontraste: 1/2	53.36	9.88	3.59
1/3	21.59	-7.29	7.12
1/4	31.54	25.40 ⁺	-5.66
2/3	-31.78	-17.17	3.53
2/4	-21.82	8.23	-2.12
3/4	9.96	18.11	1.46
14) <u>Thrombelastogramm, ma</u>			
F-Wert	1.86	1.46	1.00
Kontraste: 1/2	-7.14	-11.69	-4.15
1/3	13.61	-4.62	-7.06
1/4	-8.13	-16.26	11.20
2/3	20.75	7.07	-2.92
2/4	-0.99	-9.19	8.28
3/4	-21.74	-20.88	4.13
17) <u>Blutdruck, systolisch</u>			
F-Wert	1.29	0.94	1.74
Kontraste: 1/2	8.68	-8.79	4.69
1/3	12.23	-3.23	9.14
1/4	15.90	5.71	-0.85
2/3	3.55	5.56	4.45
2/4	7.22	11.27	3.60
3/4	3.67	2.48	8.29

Tabelle XII- Blatt 2

Test	Zeitpunkt		
	2	3	4
15) <u>Blutdruck, diastolisch</u>			
F-Wert	1.80	1.36	1.90
Kontraste: 1/2	-2.88	-3.25	1.00
1/3	0.74	1.50	2.31
1/4	3.35	-4.29	3.23
2/3	3.62	4.74	1.32
2/4	6.24	0.45	4.54
3/4	2.61	-2.80	5.54

⁺ $P < 0.05$

Tabelle XIII

NEBENWIRKUNGEN			
Behandlung	Anz. der Pat.	Pat. Nr.	Nebenwirkungen
A	10	15	Unwohlsein, Kopfschmerzen u. Müdigkeit, 3 Tage ausgesetzt
		23	Flecken im Gesicht, Allergie
		26	Starke Müdigkeit, Schwindel
		27	Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Kopf- schmerzen
		32	Hochdruck, Kopfschmerzen
B	12	3	Unwohlsein, Gliederschmerzen
		13	Schwindel
		19	Magenbeschwerden
		22	Druck und Völlegefühl
C	12	4	Magenbeschwerden, Schwindel
		12	Appetitlosigkeit
		30	Ausschlag, Schmerzen in den Beinen, Hochdruck
		31	Magenschmerzen, Brechreiz, Völlegefühl
		37	Magenbeschwerden
D	8	38	Magenbeschwerden

D. DISKUSSION

Fehlerquellen - Vorschläge zu deren Beseitigung

Die Diskussion soll die Fragen beantworten:

Wie weit sind die errechneten Signifikanzen von der statistisch kaum faßbaren klinischen Problematik abhängig?

Beruhet der Wahrheitsgehalt der statistischen Aussage auf "klinisch richtigen" Voraussetzungen?

Die klinische Studie liefert gröbere Voraussetzungen und ungenauere Daten, als sie von den statistischen Auswertungsverfahren verarbeitet werden können. Der Vergleich mit den schwächsten (klin.) Gliedern einer viel zu starken (stat.) Kette drängt sich auf. Wo sind die schwächsten Glieder zu suchen und wie könnte man sie stärken.

I. Anzahl der Elemente

Der empfindlichste Mangel der statistischen Auswertung einer solchen Studie ist die zu geringe Menge der Elemente, ist die viel zu kleine Patientenzahl. Selbst größere Unterschiede zwischen den Gruppen als die gefundenen, müßten meist noch als unauffällig bezeichnet werden. Die von der Versuchsplanung als Minimum geforderte Teilnehmerzahl wurde sogar unter Berücksichtigung der Unauswertbaren nicht erreicht. Die Zahl der antikoagulierten Patienten ist selbst an einem so großen "Pool" wie der Münchener Poliklinik begrenzt.

Das begrenzte Patientenmaterial wurde selektiert durch Einschränkungen wie Alter, Geschlecht und Medikationsdauer vor dem Versuch.

Der Versuch wurde nach einem besonders drastischen Koagulationszwischenfall unterbrochen. Allerdings war bei Abbruch das Patientenreservoir, das noch getestet werden sollte, bis auf zwei Versuchspersonen erschöpft.

II. Kontrolle der Medikation

Von ähnlicher Bedeutung wie die möglichen Meßfehler ist die zu geringe Kontrollmöglichkeit der geforderten Dosierung der Testmedikamente besonders bei ambulanten Patienten wie in unserer Studie. So konnten von den Untersuchern nur die allergrößten Unregelmäßigkeiten in der Tabletteneinnahme aufgedeckt werden. Man ließ sich nach der 2. Medikationsperiode die Kapselbehälter zurückgeben und überprüfte die restliche Tablettenzahl.

Diesem Problem kann nur die beabsichtigte Tabletteneinnahme von z.B. stationären Patienten Abhilfe schaffen. Die zeitliche und personelle Realisierbarkeit einer solchen Untersuchung muß bei dem ohnehin schon mehrmals eingeschränkten Probandenkreis in Frage gestellt werden.

III. Gegenseitige Beeinflussung der Patienten

Eine weitere unerwünschte Beeinflussung der Ergebnisse entstand durch den persönlichen Kontakt der Patienten untereinander. Subjektive Eindrücke und Erfahrungen mit der Testsubstanz wurden so unkontrollierbar ausgetauscht und angeglichen. Betroffen waren wahrscheinlich die erlebten Nebenwirkungen, die Regelmäßigkeit der Medikation und eine gewisse Ablehnung des Versuchs, hin bis zu Protesten oder sogar Abbruch des Versuchs durch den Patienten.

Es war nicht möglich, Patienten mit ähnlichen Beschwerden der gleichen Therapie bei den regelmäßigen Koagulationskontrollen zu isolieren, um "Stimmungsmache" und subjektive Trends zu vermeiden.

IV. Überschneidung von Untersuchungsziel und Patientensicherheit

Nur nach hypothetischer, nicht möglicher Korrektur all dieser nicht quantifizierbarer Verfälschungen, erhielte man endlich Werte, die statistischen Ansprüchen genügten, d.h. der eingenommenen Testmedikation wäre ein diskreter Parameter zugeordnet.

Diese einfache, mathematisch beschreibbare Funktion darf nicht konsequent durch eine klinische Untersuchung hindurch gelten. Sie muß sofort verlassen werden, wenn die Parameter einen für den Patienten zu tolerierenden Bereich verlassen.

Der Dualismus zwischen dem eigentlichen Zweck der Untersuchung, ob und um wieviel die gemessenen Werte von den normalen Parametern der Patienten abweichen, und der Pflicht, alle pathologischen Abweichungen der Meßergebnisse sofort auszugleichen, läßt keine überdeutlichen Ergebnisse, keine statistisch signifikanten Unterschiede erwarten.

Es standen zwei Möglichkeiten zur Verfügung, klinisch auffallende, jedoch den Probanden unzumutbare Gerinnungsereignisse zu kompensieren: die Testmedikation oder die Marcumardosis zu variieren. Wir gebrauchten die uns geläufige Methode der Gerinnungsregulation durch die Marcumardosierung.

Die für die Studie wichtigen Werte waren also nicht nur von der variablen Testmedikation, sondern auch von der variablen Marcumardosis abhängig. Das statistische Resultat der Studie konnte nur in sehr begrenztem Umfang statistische Signifikanz aufweisen.

Um statistisch exakte, d.h. vielleicht signifikante Ergebnisse zu liefern, hätte die Marcumardosis berücksichtigt werden müssen, hätte die Marcumardosis in die mathematisch-statistischen Prozesse einfließen müssen.

Versuchstheoretisch zeigt sich diese Problemstellung der Studie so:

M	=	die Marcumardosis in 2 Wochen
G	=	die Gerinnungskonstante (willkürlich so benannt)
P	=	der gemessene Parameter

Bei einem therapeutisch eingestellten Marcumarpatienten gilt die Beziehung:

$$G \cdot M \rightarrow P \quad \text{oder} \quad \frac{P}{M} \rightarrow G$$

wobei M so dosiert ist, daß P innerhalb des gewünschten therapeutischen Bereichs liegt.

Ohne endogene (z.B. pathologische Veränderungen) und exogene (z.B. Nebenmedikationen) Einflüsse, bleiben die Größen G, P und M konstant, so daß man G und M zur Konstanten K zusammenfassen kann.

$$K \rightarrow P$$

Die Frage der Studie lautet:

Wie verändert sich P, wenn man eine neue Größe T (T = Dosis der Testmedikation in 2 Wochen) in diese Beziehung einführt.

$$K \cdot T \rightarrow P$$

Nach dieser Beziehung werteten wir alle Ergebnisse aus. Wir rechneten mit den Werten P.

Für P erhielt man statistisch auswertbare Daten. Die Daten blieben exakt auswertbar nur so lange, wie sie uninteressant waren, d.h. so lange P den bestimmten therapeutischen Bereich β nicht verließ.

Interessante Werte für $P \approx \beta$ mußten sofort verändert werden. Kompensation hieß M variieren. M hätte aus K wieder isoliert betrachtet werden müssen oder in die Werte P eingehen müssen.

$$\begin{array}{rcl} & K & \cdot \quad T \rightarrow P \\ & & \text{(die Beziehung, die unserer} \\ & & \text{stat. Auswertung zu Grunde lag)} \\ G & \cdot \quad M & \cdot \quad T \rightarrow P \\ & G & \cdot \quad T \rightarrow \frac{P}{M} \end{array}$$

Daraus folgt der Schluß: Die Statistik hätte nicht nur mit den in Gerinnungstesten gemessenen Werten P rechnen dürfen, sondern mit dem Verhältnis zwischen den gemessenen Werten und der Marcumardosis $\frac{P}{M}$.

Die Marcumardosis M wurde nicht berücksichtigt in der Meinung: Die Werte für P sind voraussichtlich schon nach der 1. Medikationsperiode statistisch signifikant, bevor M variiert wird.

Die Annahme muß nachträglich als fehlerträchtig und bedenklich bezeichnet werden.

Die 1. Meßperiode dauerte 14 Tage. Nach diesen 14 Tagen wurde die erste Kontrollmessung durchgeführt. Niemand konnte voraussagen, daß nicht schon nach 8 Tagen für die Patienten bedrohliche Gerinnungszwischenfälle eintreten würden.

Nach einigen alarmierenden Werten wurde M nach der 1. Medikationsperiode allgemein entsprechend vorsichtiger dosiert, auch bei noch vertretbaren Parameterschwankungen. Eine maximale Wirkung der Testmedikation ist, wenn sie in die 2. Medikationsperiode gefallen wäre, nicht mehr als maximale erkannt worden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Der Einfluß des Antirheumatikums Azapropazon (Prolixan^R) bzw. der Kombinationen Azapropazon-Gamaquil und Azapropazon-Propoxyphen auf das Blutgerinnungssystem von dauerantikoaguierten Patienten (Phenprocoumon) wurde in einem Blindversuch mit Placebogruppe untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich die folgenden Gerinnungsparameter bestimmt: gravimetrisches Fibrinogen, Reaktionszeit und Maximalamplitude des Thrombelastogramms, Kapillarresistenz (Saugglockentest) und Mikrohämaturien. Außerdem wurde der Blutdruck kontrolliert.

2. a) Statistisch wurde eine signifikante Verlängerung beim Thrombelastogramm zwischen Placebo und Prolixan nach 4 Wochen Medikation festgestellt.

b) Die Testmedikationen beeinflussten die übrigen Parameter nicht signifikant.

3. Die klinisch beobachteten Symptome unterschieden die Medikationsgruppen ganz erheblich von der Placebo-Kontrollgruppe. Versuchsabbrüche in Folge von Blutungen, Blutungsneigungen und Marcumardosierungsreduzierungen kamen in der Placebogruppe nicht vor.

Hingegen traten schwere Blutungen bei zwei Patienten (ca. 7 %), leichte Blutungen incl. Mikrohämaturien bei sieben Patienten (ca. 20 %) auf. Marcumardosierungsreduzierungen zur Verhütung zu starker Prothrombinverminderung waren bei weiteren sieben Patienten (ca. 20 %) nötig. Bei reinem Azapropazon (Prolixan^R) zeigten sich am wenigsten Nebenwirkungen dieser Art.

4. Für die Therapie mit Azapropazonpräparaten ist festzuhalten:

Prolixan und Prolixankombinationen mit Gamaquil oder Propoxyphen können nur dann völlig risikolos in die Therapie von antikoagulierten Patienten eingesetzt werden, wenn die Gerinnungsparameter, meist die Quickwerte, der Patienten häufiger als üblich kontrolliert werden. Das gilt besonders für Prolixan-Propoxyphen, das nur mit Vorsicht verabreicht werden sollte.

- a) Die übliche 14-tägige Bestimmung der Quickwerte reicht sicher nicht aus. Zwei- bis dreimalige Wiederholungen der Kontrollen im gleichen Zeitraum sind bei Anwendung der genannten Präparate unbedingt erforderlich.
- b) Unerwünschte Verminderungen der Vitamin-K-abhängigen Faktoren, die in der Thromboplastinzeitbestimmung (Quickwerte) erkennbar werden, sind entweder mit Reduzierung der peroralen Antikoagulantien oder mit Reduzierung des Azapropazonpräparates auszugleichen.

Literaturverzeichnis

- (1) Hartert, I.
Messende Verfolgung der Blutgerinnung mit dem Hellige
Thromb-Elastographen
Hellige Nachrichten 13 : 5 - 8 (1954)
- (2) Jahn, U. und Adrian R.W.
Pharmakologische und toxikologische Prüfung des neuen
Antiphlogistikum Azapropazon = 3 - Dimethylamino - 7 -
methyl - 1, 2 - (n-propyl-malonyl - 1, 2 - dihydro -
1, 2, 4 - benzotriazin - dihydrat)
Arzm.-Forschg. 19 : 36 - 52 (1968)
- (3) Kieseewetter, E.
Klinische Ergebnisse mit der neuen antiphlogistisch wirkenden
Substanz Azapropazon
Wien. Med. Wschr. 44 : 941 - 943 (1968)
- (4) Mathies, H.
Medikamentöse Therapie der entzündlichen und degenerativen
Gelenkerkrankungen
Therapiewoche 18 : 137 - 143 (1968)
- (5) Mathies, H.
Die rheumatologische Anamnese.
Azapropazon
Bericht über das Rheuma Symposium in Bad Abbach b. Regens-
burg am 24. und 25. Oktober 1970
Dr. Dietrich Steinkopf Verlag, Darmstadt 1974

(6) Ott, V.R.

Zur Bewertung der antirheumatischen Therapie in Klinik
und Praxis

Therapiewoche 20 : 1636 - 1645 (1970)

(7) Vokner, I.

Klinische Erfahrungen mit Azapropazon in der Chirurgie

Med. u. Praxis 59 50 : 1756 - 1758 (1970)

Lebenslauf

6. Juli 1949 als Sohn des Architekten Klaus Buchheim und seiner Ehefrau Rosa, geb. Böck, in München geboren
- 1955 Eintritt in die Volksschule Feldafing, Kreis Starnberg
- 1959 Übertritt in das neusprachliche Gymnasium Starnberg
- 1968 Reifeprüfung
- 1969 SS Zulassung zum Studium der Zahnheilkunde
- 1970 SS Zulassung zum Medizinstudium
- 1975 Staatsexamen der Humanmedizin
- 1976 Staatsexamen der Zahnheilkunde

